

## Uit de pers gelicht

### Heeft het zin om de ziekte van Alzheimer vroegtijdig op te sporen?

M. FINOULST<sup>1, 2, 6</sup>, P. VANKRUNKELSVEN<sup>2, 3</sup>, B. DE STROOPER<sup>4, 5</sup>, J. DE LEPELEIRE<sup>3</sup>

#### De Morgen, 9 juli 2014: Voorspellen wie Alzheimer krijgt: het kan

*„Een nieuwe bloedtest kan met 87% zekerheid voorspellen of iemand binnen een jaar Alzheimer krijgt. Je bent 54 en vergeet vaker je sleutels. De kans is groot dat een simpele bloedprik je binnenkort uitsluitsel kan geven over de stresserende vraag of dit het begin is van Alzheimer.”*

#### Inleiding

Een publicatie in *Alzheimer's & Dementia*, die berichtte over een nieuwe bloedtest die alzheimerdementie zou kunnen voorspellen op basis van tien plasmaproteïnen, deed veel stof opwaaien in de internationale breedpubliekspers (1). De studie, gevoerd aan het Londense King's College en Oxford University, valideerde een set van biomerkers waarvan eerder al een verband met dementie gelegd was (1). Er werden plasmastalen verzameld uit andere onafhankelijke studies (van 1.148 ouderen met alzheimerdementie (476), met minimale cognitieve stoornissen (220) of zonder cognitieve disfunctie (controlegroep, 452) (2, 3). Voor de diagnose minimale cognitieve disfunctie werden de Petersen-criteria gehanteerd (4). De evolutie van de concentraties van 26 plasmaproteïnen die geassocieerd worden met cognitieve achteruitgang en progressie van alzheimerdementie, werden in de studiegroep gedurende één tot drie jaar op regelmatige tijdstippen gemeten. Parallel werden MRI-scans van de hersenen en geheugentests op basis van de

„minimal mental state examination” (MMSE) afgenomen. Het onderzoeksteam identificeerde 16 plasmaproteïnen die correleren met cognitieve achteruitgang. Daaruit werden de 10 met de sterkste correlatie geselecteerd voor de ontwikkeling van een voorspellende bloedtest. De nieuwe bloedtest, die over enkele jaren op de markt zou komen, kan de progressie van minimale cognitieve stoornissen naar de ziekte van Alzheimer binnen het jaar met 87% zekerheid accuraat voorspellen (accuraatheid is het aantal patiënten met een terecht positieve test plus die met een terecht negatieve test gedeeld door alle geteste personen). De sensitiviteit bedroeg 85% en de specificiteit 88%.

#### Liever tijdig dan vroegtijdig

Ouderen die dementie ontwikkelen, leggen vaak een hele weg af alvorens de diagnose wordt gesteld. Doorgaans speelt de huisarts een centrale rol, maar beschikt hij zelf niet over de nodige diagnostische middelen om tot een diagnose te komen. Een multidisciplinaire focusgroep samengesteld uit experts van acht Europese landen, waaronder België, onderzocht het verloop en de noden van het diagnostische proces voor alzheimerdementie in de eerste lijn (5). Daarbij komen ze tot de bevinding dat er geen behoefte is aan een *vroegtijdige* diagnose en dat screening voor alzheimerdementie op bevolkingsniveau misplaatst is. Vermits er geen doeltreffende behandeling bestaat, heeft het geen zin om ouderen ongerust te maken. Bovendien is de ziekte van Alzheimer slechts één vorm van

<sup>1</sup> Arts-journalist.

<sup>2</sup> Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine.

<sup>3</sup> Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven.

<sup>4</sup> Laboratorium voor onderzoek naar neurodegeneratieve ziektes, departement Menselijke Erfelijkheid KU Leuven.

<sup>5</sup> VIB Center for the Biology of Disease, Leuven.

<sup>6</sup> Correspondentieadres: M. Finoulst, Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven; e-mail: marleen.finoulst@cebam.be

dementie. Vasculaire dementie komt vaker voor, net als mengvormen, zoals vasculaire dementie in combinatie met alzheimerplaques (6). Wel pleit deze focusgroep voor een *tijdige* diagnose: zodra de eerste tekenen van dementie opduiken, is een snelle respons wel belangrijk. Voor hun stelling ontwikkelen ze argumenten op vier niveaus. Een tijdige diagnose komt in eerste instantie de patiënt ten goede: twijfel over mogelijke symptomen wordt weggenomen en eventueel kan een behandeling worden ingesteld. Ten tweede is het van belang voor de familie: zij kan op zoek gaan naar oplossingen voor de organisatie van de zorg. Ten derde kunnen de gezondheidswerkers beter inspelen op de noden van de patiënt en diens familie. De maatschappij ten slotte kan patiënten met tijdige diagnostiek includeren in klinisch onderzoek en tijdig onderkennen kan zelfs drama's vermijden (verkeersongelukken e.d.).

### Medicamenteuze behandeling

Als men stappen vooruit zet in de diagnose van alzheimerdementie, dient tevens de vraag gesteld te worden naar doeltreffende behandelingen. De aanbeveling van het Nederlands Huisartsen Genootschap besteedt veel belang aan de niet-medicamenteuze benadering (7). Wat geneesmiddelen betreft, wordt vooral gebruikgemaakt van acetylcholinesteraseremmers (donepezil, galantamine en rivastigmine): zij tonen een geringe, tijdelijke stabilisering op het vlak van cognitie en activiteiten van het dagelijkse leven (ADL) bij een kleine (17% tot 20%) subgroep van patiënten met lichte tot matige alzheimerdementie. Er bestaat echter geen methode om vooraf te weten wie responder is en wie niet. Door het beschikbaar worden van generieken zou de behandeling wel kosteneffectief geworden zijn (8). Het nut van het gebruik van acetylcholinesteraseremmers blijft in de praktijk echter twijfelachtig, met een grote variatie (9). Neveneffecten, zoals braken, komen vaak voor. Omdat het onduidelijk is of het gemeten effect al dan niet klinisch relevant is, stelt de bovengenoemde aanbeveling dat acetylcholinesteraseremmers niet gegeven hoeven te worden aan patiënten met een matige tot ernstige vorm van alzheimerdementie, omdat de balans tussen doeltreffendheid en veiligheid van die aard is dat er geen overwegend voordeel te verwachten valt (7). Hetzelfde geldt voor de glutamaatreceptorantagonist memantine (8). Ook Minerva pleit voor terughoudendheid in het voorschrijven van deze

medicatie. Tegelijkertijd breekt ze een lans voor het versterken van de mantelzorg en het terugschroeven van het gebruik van psychofarmaca (10). Het debat over het gebruik van acetylcholinesteraseremmers blijft dus open.

### Belang van de bloedtest

De nieuwe bloedtest die de ziekte van Alzheimer met 87% zekerheid kan voorspellen bij ouderen met minimale cognitieve disfunctie, is weinig accuraat (1). Eén op acht van de patiënten met geheugenproblemen die positief testen, evolueert niet naar Alzheimer en kreeg dus een fout-positief resultaat, wat veel te veel is. Bovendien werd de test geëvalueerd in een setting waarbij de criteria voor minimale cognitieve disfunctie nauwkeurig afgelijnd werden, wat in de praktijk mogelijk niet zal gebeuren waardoor nog meer mensen onnodig ongerust gemaakt worden. De positief voorspellende waarde van deze test is immers sterk afhankelijk van de prevalentie van de ziekte in de onderzochte groep. Naarmate deze groep meer gemengd is, zal de ziekte van Alzheimer er relatief minder in voorkomen en wordt de test minder accuraat omdat vooral het aantal fout-positieven zal toenemen. Dit is belangrijk omdat uit onderzoek blijkt dat personen met een minimale cognitieve disfunctie ook beter kunnen worden en dus niet evolueren naar dementie (11). Overigens werd slechts enkele maanden geleden een andere test op basis van lipiden voorgesteld door een Amerikaanse onderzoeksgroep die stelde dat hun test de progressie naar de ziekte van Alzheimer binnen twee tot drie jaar met 90% zekerheid kan voorspellen (12). In de toekomst zullen hoe dan ook voorspellende tests beschikbaar worden. Experts dringen daarom aan op een wettelijk kader voor tests die ernstige aandoeningen kunnen voorspellen. In de dagelijkse praktijk zijn ze namelijk te mijden, maar in het kader van wetenschappelijk onderzoek zijn ze wel relevant.

### Besluit

De nieuwe bloedtest op basis van plasmaproteïnen heeft wellicht een plaats in het kader van wetenschappelijk onderzoek over de ziekte van Alzheimer, maar in de praktijk is een voorspellende test om twee redenen af te raden. Ten eerste is er op dit moment

geen afdoende behandeling voor alzheimerdementie en ten tweede levert deze test te veel fout-positieve resultaten op. De studie vestigt wel de aandacht op de niet te stuiten opkomst van voorspellende tests, ook voor ernstige ziekten als alzheimerdementie. De nood aan een wettelijk kader dringt zich op.

## Mededeling

Deze rubriek loopt in samenwerking met het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven.



## Literatuur

1. HYE A, RIDDOCH-CONTRERAS J, BAIRD AL, et al. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers Dement* 2014 (Epub ahead of print).
2. LOVESTONE S, FRANCIS P, KLOSZEWSKA I, et al. AddNeuroMed--the European Collaboration for the discovery of novel biomarkers for Alzheimer's Disease. *AddNeuroMed Consortium. Ann N Y Acad Sci* 2009; *1180*: 36-46.
3. LI H, WETTEN S, LI L, ST JEAN PL, et al. Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genome wide association study of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; *65*: 45-53.
4. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC, IVNIK RJ, TANGALOS EG, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; *56*: 303-308.
5. DE LEPELEIRE J, WIND AW, ILIFFE S, et al. The primary care diagnosis of dementia in Europe: an analysis using multidisciplinary, multinational expert groups. *Aging Ment Health* 2008; *12*: 568-576.
6. KORCZYN A. Mixed dementia--the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002; *977*: 129-134.
7. MOLL VAN CHARANTE EP, PERRY M, VERNOOIJ-DASSEN M, et al. NHG-Standaard Dementie (derde herziening). *Huisarts en Wetenschap* 2012; *55*: 306-317.
8. HYDE C, PETERS J, BOND M, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age Ageing* 2013; *42*: 14-20.
9. BIRKS J, HARVEY RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001190.
10. MICHIELS B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006; *5*: 82-84.
11. BUNTINX F, PAQUAY L, YLIEFF M, DE LEPELEIRE J. Progression and improvement after mild cognitive impairment. *Arch Public Health* 2009; *67*: 7-14.
12. MAPSTONE M, CHEEMA AK, FIANDACA MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med* 2014; *20*: 415-418.